Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. A. Dietrich

Das Verhalten der regionären Lymphknoten bei Carcinomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karl Schmoll
aus Stuttgart

1 9 3 9

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Usadel

Berichterstatter: Oberarzt Dr. W. Schmidt

Meinen Eltern!

Das lymphatische Gewebe, im besonderen Milz und Lymphknoten, ist als ein Organsystem mit äußerst vielseitiger Funktion bekannt. Als Bildungsstätte der lymphoiden Elemente des Blutes stellen die Lymphknoten (Ly.kn.) einen wesentlichen Bestandteil des hämatopoetischen Apparates dar. Die von Flemming als Keimzentren bezeichneten Zellknötchen in den Ly.kn. wurden von Hellmann als Orte reaktiver Vorgänge gegen eindringende schädliche Substanzen verschiedener Art erkannt und darum von ihm als Reaktionszentren bezeichnet. Auf Grund von eingehenden Studien kam Fahr zu dem Schluß, daß sich das Reticulum der Ly.kn. an den Stoffwechselvorgängen beteiligt. Durch viele Arbeiten wissen wir (Wätjen und Eilers, Nordmann u. a.), welch große Aufgabe die Ly. kn. als Filter- und dadurch auch Speicherorgane für korpuskuläre und gelöste Substanzen, wie Kohlenstaub, Pigmente, Hämosiderin, abgestorbene Körperzellen, Tumorzellen und Bakterien besitzen. Nach Hellmann dürfen wir die Ly.drüsen als wirkliche Schutzorgane des Körpers auffassen, die nicht nur passiv als Hindernis wirken, sondern auch aktiv das Vordringen schädlicher Elemente erschweren können. Dabei sollen jedoch nach Ribbert nur die Retikuloendothelien, nicht aber die Lymphocyten an der Zurückhaltung und Phagocytose beteiligt sein. Des weiteren werden die Ly. kn. noch als Bildungsstätte von Schutzstoffen aufgefaßt und ihnen eine Bedeutung beim Zustandekommen der erworbenen Immunität zugeschrieben (Sternberg). Sheeman hält die Ly. kn. für Assimilationsorgane für das Nahrungs- und Gewebsfett, und auch Poulin sieht in ihnen Regulationsorgane für den Fettstoffwechsel.

Bei dieser großen Vielseitigkeit der Ly.kn.Funktion ist nun die Frage sehr naheliegend, ob die Ly.kn. bei der Krebsimmunität und bei der Metastasenbildung bzw. -verhinderung eine aktive Rolle spielen. Seit jeher sind als Hauptverbreitungswege für Car-

cinome die Lymphbahnen bekannt und wird die häufige Tatsache der Lymphknotenmetastasen auch klinisch verwertet. Allerdings ist die frühere strenge Unterscheidung von Carcinomen und Sarkomen nach ihren Verbreitungswegen längst aufgegeben. Müller (1892) formulierte: „Die Metastasierung der malignen Tumoren erfolgt auf dem Blutweg; beim Carcinom vermittelt in der Mehrzahl der Fälle der Lymphstrom den Uebertritt der metastatischen Keime in den Blutstrom, während das Sarkom meist seine Metastasen direkt dem Blutstrome übergibt." Nun besteht ja eine der Hauptaufgaben der Ly.kn. darin, korpuskuläre Elemente, die mit dem Lymphstrom eingeschwemmt werden, abzufangen und zu verarbeiten. Der bekannt großen Häufigkeit der Ausstreuung von Tumorteilchen aus den Primärtumoren steht die Tatsache der geringen Zahl der Metastasen gegenüber. Wir müssen also annehmen, daß sehr viele verschleppte Krebszellen in den Ly.kn. zugrunde gehen, ohne sich weiter zu entwickeln und zu einer Metastasenbildung zu führen. Lomer erklärt sich diese Tatsache dadurch, daß die mit der Lymphe verschleppten Zellen auch bei den Carcinomen für gewöhnlich ebenso wie andere Elemente resorbiert und zerstört werden, und daß erst dann, wenn die normal vorhandene Resorptionsfähigkeit des Körpers gestört ist, die verschleppten Tumorzellen sich an einem bestimmten Ort ansiedeln und vermehren können. Zur gleichen Erklärung kam auch Petersen, der in seiner Arbeit über Heilungsvorgänge an Carcinomen von Schutzstoffen (Cytolysinen) spricht. Diese Stoffe soll der Körper gegen die ihm schädlichen und fremden Carcinomzellen produzieren und sie führten in manchen Fällen zu einem größeren oder geringeren Untergang von Carcinomzellen, ja sie könnten sogar eine Ausheilung eines Carcinoms herbeiführen. Nach seiner Auffassung muß der Boden in der Umgebung eines Carcinoms erst gewissermaßen durch den mit Epitheltoxinen gesättigten Lymphstrom gedüngt sein, ehe die dem höher differenzierten Epithel entstammende und daher anspruchsvollere Carcinomzelle dort gedeihen kann.

Es ist hier wohl nicht speziell von den Ly.kn. die Rede, je-

doch müssen diese Annahmen ganz besonders auf die Ly.kn. Anwendung finden, da ja die erste Anhäufung und ein längeres Verweilen der Tumorelemente gerade in den Lymphwegen und den Sinus der Ly.kn. stattfindet. Es will nun eigentlich nicht zu schwer erscheinen, durch einwandfreie Feststellung von untergehenden Tumorelementen in den Ly.kn. eine wirkliche Zerstörung von Krebszellen in den Ly.kn. nachzuweisen. So hat Kuschfeldt in den letzten Jahren am hiesigen Pathologischen Institut Untersuchungen an Tieren gemacht, um das Schicksal von in die Ly.kn. eingeschwemmten Tumorzellen festzustellen. Sie impfte Mäuse mit dem Mäuseascitestumor an verschiedenen Körperstellen und untersuchte dann in gewissen Zeitabständen die regionären Ly.kn. Als Ergebnis ihrer Arbeit stellt sie die Tatsache fest, daß ein Untergang und Abbau von Geschwulstzellen bei dem verwendeten Tumor möglich ist; jedoch ein Beweis, ob dieser Untergang der Tumorzellen durch eine aktive vernichtende Tätigkeit der Ly.kn. bestimmt wird, oder mehr durch eine schon verminderte Lebensfähigkeit der eingeschwemmten Tumorzellen bedingt ist, konnte nicht erbracht werden.

Gerade in der Tatsache, daß mikroskopisch eben nur ein Zustand an einem ganz bestimmten Ort und zu einem ganz festen Zeitpunkt festgestellt werden kann, liegt die Schwierigkeit dieser Untersuchungen und der daraus zu ziehenden Schlußfolgerungen. Auch finden wir in den Ly.kn. so vielerlei Zellarten, von denen einige rein mikroskopisch gar nicht von einzelnen Tumorzellen zu unterscheiden sind und durch die bei einer eventuellen Verwechslung völlig falsche Schlußfolgerungen gezogen werden können. Bekanntlich reagieren die Ly.kn. bei Tumoren in ihrem Lymphstromgebiet anfangs genau so, wie bei anderen sie treffenden schädlichen Einflüssen, durch eine Hyperplasie der Reticulum- und Endothelzellen. Nach Henke kann es auch bei einfacher Entzündung, die durch Ulceration des Primärtumors bedingt ist, zu einer anscheinend großzelligen Wucherung in den Lymphsinus kommen, die aber lediglich durch eine katarrhalische Desquammation der Endothelien bedingt sein kann. Er führt dann

aus: „Wenn diese Endothelien zusammengeballt im Lumen der Lymphsinus gelegen sind, können sie irrtümlich als verschleppte Krebszellen aufgefaßt werden.“ Dazuhin finden wir bei Petersen (W.) und F. Collmers auch noch eine Hypothese, daß auch nichtkrebsige Epithelien eine Verlagerung und Verschleppung in die Ly.kn. erfahren könnten und dort zu epithelialen Hohlräumen auswachsen würden. Jedoch erscheint den Autoren selbst diese Hypothese etwas abenteuerlich.

Die nicht selten gemachte Beobachtung von Anschwellungen der regionären Lymphdrüsen, die der carcinomatösen Infiltration vorausgehen, führte Gussenbauer zu der Ansicht, daß die Ly.kn. imstande wären, „ein gewisses Quantum Geschwulstgift (ob nun bacterieller [parasitärer] oder zelliger Art) zu vernichten.“ Erst wenn dieser Schutz durch immer neue Nachschübe versage, erfolgt eine Metastasierung in den Lymphdrüsen. Bayer beschreibt eine große Anzahl von Bildern, die ihm den Untergang von Geschwulstzellen in Ly.kn. deutlich zu demonstrieren schienen. Er schreibt: „In Follikeln, wo nur wenige Krebszellen eingedrungen waren, sah ich diese von einem dichtgedrängten Wall von Lymphocyten eingeschlossen; letztere zeigten ein stark körniges Protoplasma und dunkle Färbung, die Krebszellen dagegen blasse Färbung, schlechte Differenzierung der Kerne, stellenweise sogar undeutliche Konturen und Detritus. Es ist schwer zu glauben, daß alle diese Nester alte, dem Zerfall von vorneherein geweihte Zellen dargestellt hätten; dagegen sprach einmal die Regelmäßigkeit der Befunde und dann das Augenfällige des Einschlusses, der Blockade (Phagozytose).“ Beim Studieren der Grenzen zwischen Metastasen und Ly.kn.gewebe drängt sich ihm der Eindruck der Zytolyse, des Untergangs der Geschwulstzellen auf. Bayer kam als Mann der Praxis durch seine Untersuchungen sogar zu der Ueberzeugung, daß es gelingen müsse durch Applikation von lebendem adenoidem Gewebe auf oder in eine Geschwulst, diese zu zerstören oder in ihrer Vitalität zu schädigen. Wenn dies gelänge, wäre auch zugleich der Beweis erbracht für das „höchst aktive“ Verhalten des adenoiden Gewebes. So verschaffte er sich lebenswarme Rindermilz

direkt von der Schlachtbank und legte sie auf frisch gekappte inoperable Tumoren auf. Dabei stellte er deutliche Zerstörungsvorgänge an den Tumoren fest, die genau der Größe der aufgelegten Lymphgewebsstücke entsprachen. Er kam so zu der festen Ueberzeugung, daß das adenoide Gewebe imstande sei, auf die Elemente einer Geschwulst einen schädigenden Einfluß auszuüben.

Um nun das Verhalten der regionären Ly.kn. bei Carcinomen auf Grund eigener Beobachtungen festzustellen, untersuchte ich an im hiesigen Pathol. Institut anfallenden Sektions- und Operationsmaterial die Ly.kn. Ein grober Ueberblick dieser Untersuchungen ist aus folgendem Schema zu erlangen:

Nummer S=Sektion E=Eing.	Alter M=Mann F=Frau	Gestellte Diagnose bzw. Todesursache	Zahl d. untersuchten Ly.kn.	Mikroskopischer Befund in Stichworten F.Z. = Funktionszentren S.K. = Sekundärknötchen
1784/36	65 F	medull. Mama Ca.	3	Kleinste Metastasen, große F.Z. u. S.K.
3296/36	57 M	Magen Ca.	4	Große Metastasen, große S. K. gute F.Z.
340/37	30 F	Schizophrenie Kreislaufschwäche	7	Keine F.Z. u. S.K. Sehr starke Butungen im Ly.kn. Hyalinbildung
341/37	53 F	Lungenembolie	8	o. B. keine F.Z. keine Endothelschwellung
345/37	52 F	UterusCa. Lungenentzündg.	5	o. B. keine F.Z. u. keine Endothelschwellung
415/37	54 F	nach Hernienoperation	2	keine F.Z. keine S.K. u. Endothelschwellung, Hyalinbildung
431/37	79 F	Herzschwäche	3	Sehr starke Hyalinbildung mit Kalkeinlagerung
466/37	37 F	Lungenembolie	3	Keine Endothelschwellg. gering ausgebildete F.Z.
485/37	28 M	Fibrosis cystiaa	4	Geringe Endothelschwellung reaktionslos
928/37	59 M	Scirr. Ca	3	Metastasen, starke Endothelschwellg. sehr große S.K. u. F.Z.
1077/37	61 F	Mamma Ca	3	Sehr große Drüsenmetastasen
1211/37	54 F	Mamma Ca	7	Deutl. S.K., große F.Z. geringe Endschwellg.
1685/37	53 F	Mamma Ca	7	Kleine Metastasen am Rand, große F.Z. Hyalinbildung
1691/37	67 F	Fibrosis cystica	3	Kleine F.Z. große S.K.
1721/37	? F	Fibrosis cystica	4	Wenig kleinere F.Z. geringe Endothelschwellg. Hyalinblidung
3740/37	57 F	Fibrosis cystica	4	Keine deutl. S.K. u. F.Z. Größere Hyalinbildung
4289/37	62 F	Mamma Ca	4	Große Metastasen, im freien Teil, einzelne Krebsz,, groß. S.K. u. F.Z.
4384/37	53 F	Mamma Ca	1	Große Metastase, einzelne S.K. und große F.Z.
4401/37	35 M	Magen Ca	2	Zahlreiche Siegelringzellen im Randsinus, viele große S.K. u. F.Z.
2077/37	49 F	Mamma Ca bei Fibr. cystica	1	Mäßige Endothelschwellung, geringe S.K. u. F.Z. einzeln Hyalin
92/38	60 F	Mamma Ca	4	Endothelschwellg. keine S.K. keine F.Z., etwas Hyalin
97/38	66 F	Mamma Ca	5	Geringe Endothelschwellg., kleine F.Z.

Es sind im ganzen also 22 Fälle, 4 männl. 18 weibl. Bei 12 Fällen wurde Ca festgestellt und die Ly.kn. aus der Umgebung des Tumors untersucht. In einem Fall war ein Uterus Ca vorhanden, bei dem die Achsellymphknoten untersucht und als völlig reaktionslos befunden wurden.

Besonders aufgefallen ist als Nebenbefund das sehr häufige und teilweise sehr ausgebildete Vorkommen von glasig durchscheinenden, homogenen Massen, die besonders das kapselnahe Ly.kn.Gewebe streifig und oft breit balkenförmig durchzogen. Diese Hyalinbildung wird als sehr häufig im Reticulum der Ly.kn. chronisch entzündeter Gebiete beschrieben (A. D i e t r i c h). Bei dem ältesten Fall trat zu der sehr stark ausgedehnten hyalinigen Degeneration noch eine diffuse Kalkeinlagerung im lymphatischen Gewebe hinzu. Eine Tuberculose der Ly.kn., bei der die Hyalinbildung besonders häufig gefunden wird, war nirgends festzustellen.

Von den 12 Fällen, bei denen die regionären Ly.kn. bei vorhandenen Carcinomen untersucht wurden, zeigten 8 eine Metastasenbildung in den Ly.kn. Bei 5 Fällen war schon eine größere bis große Metastasierung und Durchwachsung in den Ly.kn. vorhanden, doch war der Befund bei den verschiedenen Ly.kn. des gleichen Falles stark wechselnd. Ein Fall zeigte nur einige ganz kleine Tumorzellgruppen am Rand. Bei einem andern Fall mit regionärem Gallertcarcinom des Magens war der Randsinus auf einer Seite ganz mit Siegelringzellen vollgeschwemmt, die an einer Stelle in die inneren Sinus vordrangen. In einem weiteren Fall war ganz am Rande des Ly.kn. eine kleine, beginnende Metastase festzustellen.

Von den 4 Fällen mit Carcinom ohne festgestellte Metastasenbildung in den regionären Ly.kn. wies einer in den untersuchten Ly.kn. deutliche Sekundärknötchen und große Funktionszentren auf; bei den drei anderen Fällen zeigten die Ly.kn. nur ganz geringe oder gar keine Sekundärknötchen und Funktionszentren. Eine geringere oder stärkere Schwellung der Endothelien an den inneren Sinus wiesen jedoch alle vier Fälle auf. Leider war es nicht möglich, die Größe und Beschaffenheit der jeweils dazugehörenden Primärtumoren festzustellen, was für die Erklärung der

Ly.kn.Befunde und der noch nicht eingetretenen Metastasenbildung von großem Interesse wäre.

In den zum ständigen Vergleichen untersuchten Ly.kn., bei denen sicher kein Carcinom im Quellgebiet vorlag, waren in den Randsinus relativ häufig große, einzeln freiliegende Zellen zu finden. Als Zellen mit ziemlich viel Protolasma und häufig etwas blasigem Kern waren sie nur durch genaues Vergleichen mit den einwandfrei als Tumorzellen diagnostizierten Zellen anderer Ly.kn.präparate als freie Reticulumzellen oder Makrophagen zu erkennen. Solche Zellen als nichtcarcinomatösen Ursprungs auszuschließen, ist mit Sicherheit oft nur, wie dies auch im umgekehrten Fall sein kann, durch die Anamnese möglich. Diese Zellen waren auch ganz selten zu kleineren Zellgruppen zusammen zu sehen, wie dies bei den Carcinomzellen meist der Fall ist, sondern fast nur als einzelne Zellen im freien Sinus schwimmend.

Im folgenden werden nun die einzelnen mikroskopischen Befunde der für die Untersuchungen direkt verwertbaren Schnittpräparate dargelegt. Die Schnitte wurden meist als Serienschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Reihenfolge der Präparatbesprechung ist nach der Größe und Ausdehnung der gefundenen Metastasen gerichtet und zwar beginnend mit den Befunden von nur einzelnen Tumorzellen in der Ly.kn.peripherie bis zu denen mit ganz ausgedehnten Tumorinfiltrationen.

1784/36. In einem lockeren Fettgewebe sind 3 getrennte Ly.kn. sehr geringer Größe: A 1 × 1, B 1.5 2 und C 3.5 × 5 mm Achsenlänge im größten Schnitt. Im Ly.kn. A sind einzelne, fast das ganze Ly.knötchen einnehmende, sehr große Sekundärknötchen (S.k.) und Funktionszentren (F.z.) zu sehen. Bei B und C sind in verschiedenen Vasa afferentia, jedoch in allen Schnitten auf derselben Seite, Gruppen von großen Zellen zu finden. Auf einigen Schnitten ist auch im Randsinus (R.s.) nach beiden Seiten hin eine Kette von Tumorzellen deutlich von dem Ly.kn.gewebe abgrenzbar zu erkennen. Die R.s. sind schmal, an den inneren Sinus (I.S.) ist eine mäßige Endothelschwellung vorhanden. Die S.k. sind groß mit großen F.z. darin, deren vermehrt gebildete

Lymphoblasten sehr große Aehnlichkeit mit den Tumorzellen im R.s. haben und nur durch geringere Protoplasmamenge und stärker gekörnte Kerne auffallen. An einigen Stellen der kleinen Ly.kn. ist eine deutliche Neubildung von Ly.kn.gewebe über den bisherigen R.s. und die Ly.kn.kapsel hinaus in das Fettgewebe hinein festzustellen. Eine lokale Reaktion in der Umgebung der Tumorzellen ist nicht zu erkennen.

4401/37. Ly.kn. A 8 × 10, B 7 × 13 mm. An einem Ly.kn. ist der R.s. eines Halbkreises dicht mit stark gefärbten Zellen angefüllt und auf das Mehrfache des Normalen verbreitert. Unter den eingeschwemmten Zellen sind zahlreiche Siegelringformen zu erkennen. An einigen Stellen ist ein Vordringen in die I.S. vorhanden. Einige kleine Tumorzellinseln von 4—8 Zellen inmitten der Ly.kn. erweisen sich als mit völlig erhaltenem Endothel ausgekleidete, quergeschnittene I.S. mit vorgedrungenen Krebszellen. Sehr zahlreiche große S.k. mit großen F.z. sind über den ganzen Ly.kn. verteilt. Im andern Ly.kn. füllt eine bläulich gefärbte lockere Masse, die nur durch einige Bindegewebsstreifen überbrückt ist, den R.s. auf eine Strecke. Im übrigen bildet der Ly.kn. fast dasselbe Bild, wie der erste. Trotz der äußerst starken Einschwemmung und Wucherung der Krebszellen, die bis zur Bildung von Gallertgewebe geführt hat, ist außerhalb der Sinus keine Metastasierung festzustellen. Ueberall große S.k. und F.z.; auch hier teilweise Ly.kn.gewebe außerhalb der Ly.kn.kapsel in Ausbreitung im Fettgewebe. An den zapfenförmig die I.S. entlang in das Ly.gewebe eindringenden Tumorzellgruppen ist eine, gegenüber den Bildern im R.s. sehr verstärkte, Durchmischung und Durchdringung mit Lymphocyten auffallend.

1685/37. Ly.kn. A 7 × 9 mm. Sehr starke Fettdurchwachsung fast über $^{2}/_{3}$ des Ly.kn. Geringe S.k., die I.S., ganz ausgefüllt von Lymphoblasten und Makrophagen, bieten das Bild eines Sinuskatarrhs. Sehr stark ausgebildete Hyalinbildung. R.s. stellenweise sehr schmal. In dem Fettgewebe überall an den Fettzellgrenzen wieder vordringendes Ly.gewebe, welcher Vorgang sich durch Vergleichen deutlich von dem umgekehrten, der Verfettung, unterscheiden läßt.

Ly.kn. B 6 × 7 mm. Ausbildung von einigen deutlichen S.k. mit starken F.z., R.s. und I. S. stark mit Lymphoblasten angefüllt. Der Knoten zeigt Indurationsvorgänge und große, streifige Hyalinbildung.

Ly.kn. C 10 × 14 mm. Mehrere große S.k. mit großen F.z. Sinus wie A und B, nur ziemlich viel Erythrocyten darin; mäßige Hyalinbildung.

Ly.kn. D 8 × 13,5 mm. Ganz gelapptes Aussehen durch die großen S.k. mit stark ausgebildeten F.z., R.s. schmal, etwas Blut in den Sinus. In Hilusgegend starke Fettdurchwachsung. Ein kleiner randnaher Bezirk von nur halb F.z.größe zwischen 3 S.k. eingebettet, besteht aus reinem Tumorzellgewebe. Auf den Schnitten hat die fast kreisrunde Metastase keine Verbindungsbrücke durch den weiten I.S., an dessen Kopfende sie liegt, mit dem nahen R.s. Ein angrenzender S.k. ist bis auf das F.z. angefressen und erscheint durch das Tumorgewebe komprimiert. Die Tumorzellen sind ca. 3—6mal so groß wie die direkt angrenzenden Ly.blasten des F.z. Der ganze übrige Knoten ist frei von Tumorzellen.

Ly.kn. E 11× 13 mm. Zahlreiche kleinere S.k. und F.z. Vom Hilus aus Fettdurchwachsung. In den I.S. starke Blutungen. R.s. schmal und stellenweise voll Lymphocyten. An einer Stelle vom R.s. ausgehende Metastase, die durch das etwas stärker rot gefärbte Protoplasma der Tumorzellen gegenüber dem umgebenden Ly.-gewebe als hellerer Fleck erscheint. An der Grenze von Tumor und Ly.gewebe sind die Ly.cyten etwas angehäuft, jedoch ist nicht zu erkennen, ob diese hier einen Abwehrwall bilden, oder ob sie durch die wachsende Metastase komprimiert werden. Am Kapselrand nehmen die sonst runden, großblasigen Zellen vieleckige und kantige Formen an und pressen das Kapselgewebe zusammen, das sie an einer Stelle sogar ganz durchwachsen haben. Vielfach erscheint es, als ob die Carcinomzellen noch rein in der Struktur der Sinusmaschen gewachsen wären.

Ly.kn. F 6 × 10 mm. Sehr große, gut ausgebildete S.k. mit F.z. Randsinus sehr schmal, mit vielen Lympho- und Erythrocyten. Von der Mitte der einen Längsseite geht eine große, fast die

ganze Ly.kn.breite einnehmende Metastase aus. Sie besteht aus großblasigen Zellen mit zahlreichen Teilungs- und Zerfallsfiguren. Unter den Tumorzellen selbst ist überall Phagozytose zu erkennen. Der R.s. umgreift fast noch ganz die Metastase und ist, wie auch die von ihm ausgehenden I. S., die noch in die Metastase hineinreichen, dicht mit Lymphocyten gefüllt. Die bindegewebigen Kapselanteile erscheinen etwas vermehrt. Neben dem Haupttumor sind wenig daneben und an einem Ly.kn.pol noch zwei kleinere Metastasen, die von den R.s. ausgehen und halbkugelförmig ins Ly.gewebe hineinreichen.

Ly.kn. G $6 \times 12{,}5$ mm. S. k. und F. z. wie oben, starke Induration und geringe Verfettung, zahlreiche Blutungen sowie mäßige Endothelschwellung. Wie bei F auch hier drei getrennte Metastasenbildungen, jedoch mit anderer Lokalisation im Ly.kn. Durch das Tumorgewebe ziehen noch erhaltene I. S., die mit Lymphocyten angefüllt sind. Keine besondere Reaktion an den Tumor- und Lymphgewebsgrenzen.

928/37). Ly.kn. A 3×4 mm. Stark gelappter Ly.kn. mit S.k., nur zum Teil mit F.z. Der Hilus springt keilförmig tief in den halbelliptischen Ly.kn. R.s. breit, leichte Endothelschwellung, auch in den I. S. Ziemlich starke Hyalindegeneration. In einer tief eindringenden Bucht des R.s. liegt eine kreisrunde, 8—10 mal lymphocytengroße Zelle mit großem gelapptem Kern. Auch in einem andern Schnitt in einer verschiedenen Ebene liegt an der fast entsprechenden Stelle des R.s. eine einzelne, etwa 5—7 mal lymphocytengroße Zelle mit stark gelapptem, großem Kern im tiefgefärbtem Protoplasma. Zweifellos sind dies zwei einzelne, eingeschwemmte Tumorzellen. Die Sinusmasche rings um diese Zellen ist wie ausgedehnt und läßt einen großen Abstand um die Tumorzelle frei.

Ly.kn. B $4{,}5 \times 8$ mm. Große S.k., mehrere kleine F.z. R.s. schmal mit starker Endothelschwellung, auch in den I.S. Ziemlich viele rote Blutkörperchen und einige eosinophile Zellen in den Sinus. Mäßige Hyalinbildung.

Ly.kn. C 4×6 mm. Mehrere S.k., z. Teil mit gut ausgebildeten F. z. Von Hilusgegend ausgehende rundliche Metastase, die fast

zum andern Kapselrand hinüberreicht. Das Tumorgewebe hat nur einen relativ schmalen Stil zum R.s. hin, wird also fast ringsum von Lymphgewebe begrenzt. Der Tumor setzt sich aus blassen, großblasigen und aus dunkleren, vieleckigen Zellen zusammen. An der Tumor- und Lymphgewebsgrenze ist keine Reaktion zu erkennen, die auf eine Kampfzone schließen ließe.

4384/37. Ly.kn. 10 : 15 mm. Einzelne S.k. und F.z., gutgebildete, schmale R.s. mit vielen roten Blutkörperchen und geringer Endothelschwellung, wie auch in den I. S. Ziemlich große Metastase mit weitmaschiger Struktur. Ausgesprochenes Wachstum den I. S. entlang, die durch die keilförmig vordringenden Tumorzellzapfen stark ausgeweitet werden. Das Sinusendothel ist an manchen Stellen durch Tumorgewebe zerstört. In einigen mächtig erweiterten I. S. liegen große Geschwulstthromben mit zentraler Nekrose und starkem Zellzerfall bei Vorhandensein von zahlreichen Lymphocyten, wie diese Metastase überhaupt noch stark von Lymphgewebe durchzogen ist. Das Kapselgewebe zeigt an manchen Stellen starkes Vorspringen in das Tumorgewebe hinein.

3296/36. Ly.kn. A 4 × 5,5 mm. Zahlreiche S.k. mit gut ausgebildeten F.z. Sehr schmale R.s., in den I.S. Endothelschwellung.

Ly.kn. B 5,5 × 8,5 mm. Sehr zahlreiche S.k. mit guten F.z., im ganzen Ly.kn. verteilt. R.s. und I.S. wie bei A. im Gewebe einige rote Blutkörperchen.

Ly.kn. C 3,5 × 4,5 mm. Der kleine Ly.kn. ist fast völlig von Tumorgewebe mit deutlicher Drüsenstruktur eingenommen, nur noch ein schmaler Lymphgewebsstreifen liegt schalenförmig über der Metastase. Einige große S.k. mit sehr großen F.z. sind darin vorhanden. R.s. und I. S. sind sehr schmal, mit starker Endothelschwellung. Das Kapselgewebe ist noch ganz erhalten. In den Drüsenschläuchen des Tumors liegt Detritus und zerfallene Zellen.

Ly.kn. D 7 × 8 mm. Fast derselbe Befund wie bei C. Sehr große und viele S.k. und F.z. Das etwas vermehrte Kapselgewebe umschließt mitsamt einem dünnen Lymphocytenwall den ganzen Tumor, der nur noch wenig Ly.kn.gewebe am Rand stehen ließ.

Starke Endothelschwellung, teilweise hyalinige Degeneration. Im ganzen starke bindegewebige Induration.

4289/37. Ly.kn. A 5× 7, B 7 × 8, C 6 × 10, D 10 × 12 mm. Bei allen vier Ly.kn. ist eine völlige Metastasierung erfolgt. Das scirrhöse, feinmaschige Tumorgewebe hat sich vollkommen in der Struktur des Ly.kn. ausgewachsen. Die R.s. sind stellenweise sehr breit, mit ganz erhaltenen Sinusmaschen, meist aber sehr stark zusammengepreßt. In den Sinusmaschen vielfach einzelne Tumorzellen neben schlanken Endothelzellen liegend. Inmitten des reinen Carcinomgewebes liegen wie kleine Inseln zahlreiche S.k. mit großen F. z.

1077/37. Ly.kn. A 6 × 7, B 7 × 9, C 7 × 16 mm. In den drei Ly.kn. fast reines Tumorgewebe. Die Ly.kn.kapsel ist noch ganz erhalten, auch finden sich kleinere Lymphocytenhaufen in der Peripherie und inmitten der Metastase, die nur noch schwach ihren drüsigen Bau erkennen läßt. Zahlreiche Nekrosen im Carcinomgewebe von kleineren Zellen umrahmt, die jedoch bei dem kleinzelligen Tumorgewebe nicht sicher als Lymphzellen zu diagnostizieren sind.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen wir nun zu dem Ergebnis, daß in den regionären Ly.kn. bei Carcinomen als erstes eine unspezifische Reaktion eintritt, die sich in der verstärkten Bildung von Sekundärknötchen und Funktionszentren anzeigt und auch im allgemeinen mit einer Endothelschwellung der Sinusendothelien einhergeht. Diese Reaktion kann allein durch die im Lymphstrom mitgeführten Substanzen, die das Carcinom bei seinem Wachstum, besonders bei dem stetigen, teilweisen Zerfall seiner Elemente, abgibt, ausgelöst werden.

Findet dann eine Einschwemmung von Tumorzellen in die Ly.kn. statt, so sind diese zuerst in den Vasa afferentia, die ja durch zahlreiche Klappen ausgezeichnet sind und dadurch auch mechanisch größere Bestandteile im zufließenden Lymphstrom abbremsen, festzustellen. Hier findet jedoch nur in seltenen Ausnahmen ein endgültiges Haften statt, das zur Ausbildung einer Metastasenbildung führen könnte. In den meisten Fällen führt der Lymphstrom die Tumorzellen weiter in den Randsinus, wo

sie dann in den Maschen der Sinus liegen bleiben und hier bald zu größeren Wucherungen auswachsen. Anfänglich erfolgt nun ein Wachstum der Metastase in den vorgezeichneten Bahnen der R.s. und etwas später dann in die abzweigenden I. S. hinein. Dabei zeigen sich die Wandendothelien der Sinus und der einzelnen Sinusmaschen auffallend widerstandsfähig gegen das Wachstum der Tumoren. Die Sinuswände werden durch die wachsende Geschwulst, die natürlich auch in die Breite wuchert, auseinandergedrängt und die Sinus um das Mehrfache verbreitert. Es kann auch möglich sein, daß in manchen Fällen einzelne Tumorzellen die Vasa afferentia und die R.s. ohne auszuwachsen passieren und erst in den I.S. festgehalten werden. So kann dann die erste Metastasierung mehr zentral im Ly.kn. entstehen und erst sekundär dem R.s. zu ein Wachstum erfolgen.

Dieses intrasinöse Wachstum bleibt aber nie sehr lange rein erhalten und sobald die Metastase eine gewisse Größe erreicht hat, wird das Endothel durchbrochen und das Carcinomgewebe breitet sich im Lymphgewebe aus. Anfangs kann auch dieses weitere Wachstum noch an den feinen Lymphkapillaren entlang gehen, jedoch ist bei jeder größeren Metastase die Ausbreitungsoberfläche sehr stark abgerundet, so daß sich also diesem nach das Hauptwachstum im späteren Stadium allgemein in das umgebende Gewebe hinein erstrecken muß und nicht nur den praeformierten Wegen entlang.

Ein Hineinwachsen der Carcinomwucherungen von dem Lymphgefäßnetz in das Venennetz und ihre weitere Entwicklung in diesem entlang dem Hilus zu, also ein „Venencarcinom" in den Lymphdrüsen, wie sie E. E. Goldmann beschreibt, konnte nicht festgestellt werden.

Sehr gut konnte auch beobachtet werden, daß die S.k. mit ihren F. z. eine vermehrte Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Tumorwachstum aufweisen, waren doch in vielen Fällen von dem ganzen Lymphgewebe innerhalb einer Metastasenbildung diese S. k. wie kleine Inseln erhalten geblieben und schienen ihren großen Reaktionszentren nach, erhöhte Funktion zu leisten. E. E. Goldmann findet dafür die Erklärung, daß in die Follikel hinein keine

Lymphwege führen und somit, bei der Ausbreitung der Carcinome in dem Wundernetz der Lymphgefäße, die Follikel verschont blieben. Erst bei stärkerer Tumorwucherung könnten dann die Follikel und Markstränge der Druckatrophie verfallen oder aber durch einen retrograden Transport der Geschwulstzellen der Blutbahn entlang „sekundär" infiziert werden. Danach würde also das Tumorwachstum überhaupt nur vorgezeichneten Wegen entlang erfolgen. Den Bildern in den untersuchten Präparaten nach ist jedoch mehr auf eine tatsächliche gesteigerte Resistenz der S.k., besonders der F.z. zu schließen und es liegt nahe, ob nicht auch in dieser Beziehung die Keimzentren Flemmings als wirkliche Reaktionszentren aufzufassen sind. Welcher Art diese Reaktion jedoch ist und ob sie mit der Carcinomwucherung überhaupt in Zusammenhang gebracht werden darf, ist noch völlig unklar.

Den größten Widerstand gegenüber der Tumorausbreitung bringen zweifellos die bindegewebigen Bestandteile der Ly.kn. entgegen. In mehreren Fällen war es offensichtlich, daß das Kapselgewebe durch vermehrtes Wachstum auf den Reiz der Metastasenbildung reagierte. E. E. Goldmann stellt dies ebenfalls fest, indem er von Präparaten spricht, in denen das Carcinomgewebe in den jüngsten Spindelzellen des proliferierenden Bindegewebes wie in jungem Keimgewebe eingebettet zu sein scheine.

Von den bei Petersen W. als charakteristisch für Heilungsvorgänge bei Carcinomen dargestellten Riesenzellen mit 40 und mehr Kernen, die sich wie bei einem Kesseltreiben um die Krebszellenhaufen legten, konnte nirgends eine gesehen werden. Auch konnten auf keinem Schnitt auch nur ähnliche Bilder, wie sie Bayer als typisch beschreibt, festgestellt werden. Nur bei einer Verwechslung von Funktionszentren mit ihren oft krebszellähnlicher Lymphoblasten und Tumorenbildungen, kann man auf genau dieselben Vorgänge schließen, die Bayer zu seinen Versuchen bestimmt haben.

Zu den Hauptfragen, die bei den hier vorliegenden Untersuchungen Beachtung finden sollten, nämlich ob wir in den Lymphknoten „untergehende" Geschwulstzellen finden können und ob sich der Lymphknoten aktiv an der Zerstörung von Ge-

schwulstzellen beteiligt, ist folgendes zu sagen: Kriterien dafür, daß sich eine Geschwulstzelle kurz vor dem Absterben befindet, daß sie sich also nicht mehr vermehren und daß sie keine körpereignen Gewebe mehr zerstören kann, sind an menschlichen Lymphknoten recht schwer aufzustellen. Die Verhältnisse liegen hier wesentlich ungünstiger, als im Tierversuch (Untersuchungen von R. Kuschfeldt). Einen Tumor, wie den Mäuseascitestumor, dessen einzelne Zellelemente im Lymphknoten wieder erkennbar sind, können wir beim Menschen nur sehr selten beobachten. Weiterhin sind wir in der Erfassung eines frühen Einschwemmungsstadiums sehr vom Zufall abhängig und haben auch nicht stets ganz frisch fixiertes Untersuchungsmaterial zur Verfügung. Einzelne Zellen im menschlichen Lymphknoten, deren Geschwulstnatur sicher zu erweisen ist und die mit Sicherheit als vor der Nekrose und Auflösung stehend angesprochen werden können, sind für uns im Mikroskop als solche nun einmal nicht zu erkennen. Unsere Untersuchungen am vorliegenden Lymphknotenmaterial haben uns gezeigt, daß in diesem Punkt größte Skepsis am Platze ist.

Bei Bewertung der am Lymphknotengewebe beobachteten Veränderungen ist die Frage zu erörtern, wodurch solche reaktiven Veränderungen bedingt sind. Endothelschwellung, Blutresorption, Phagozytoscerscheinungen, Ausbildung großer Funktionszentren u. a. m. sind Erscheinungen, die wir bei Erkrankungen aller Art im Quellgebiet des betreffenden Lymphknotens kennen. Wir können diese Erscheinungen nicht als Abwehr gegen Geschwulstelemente deuten, wenn letztere nicht eindeutig nachweisbar sind. Eine direkte Zerstörung von Geschwulstteilen, wie sie an Krebszellembolien in Lungenarterienästen beobachtet worden ist (M. B. Schmidt u. a.), kann in den Lymphknoten in derselben überzeugenden Form nicht nachgewiesen werden.

Daß der Lymphknoten überhaupt nicht über Abwehrkräfte gegen eingeschwemmte Geschwulstzellen verfügt, soll hiermit noch nicht gesagt sein. Nur müssen wir feststellen, daß wir beim Menschen mittels morphologischer Methoden auch bei eingehenden Untersuchungen Abwehrvorgänge bisher nicht überzeugend aufzeigen konnten. Vielleicht bietet hier der Tierversuch noch weitere Möglichkeiten.

Schrifttum.

Bayer, Prager Medizin. Wochenschriften. S. 1. 1910.

Dietrich, A., Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie. 1. Bd. 1937. Verlag S. Hirzel, Leipzig.

Fahr, Virchows Archiv. Bd. 247. S. 66. 1923.

Flemming, zit. nach Sternberg.

Goldmann, E. E., Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. 18. S. 595. 1897.

Gussenbauer, zit. nach Bayer.

Hellmann, Zentralblatt f. Pathologie Bd. XXX. S. 420. 1919.

Henke, Mikroskop. Geschwulstdiagnostik. 1906.

Kost, Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. 43. S. 291. 1936.

Kuschfeldt, Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. 46. S. 247. 1937.

Lomer, zit. nach Schiedat.

Müller, zit. nach Goldmann.

Nordmann, Virchows Archiv. Bd. 267. S. 153. 1928.

Petersen, W. und Collmers, F., Bruns' Beiträge zur Klin. Chirurgie. Bd. 32. S. 543. 1902. — Bd. 34. S. 682. 1902, — Bd. 43. S. 1. 1904.

Petersen, H., Histologie und Mikrosk. Anatomie. J. F. Bergmann, München. 1935.

Poulin, zit. nach Sternberg. 1927.

Ribbert, Lehrbuch der Allg. Pathologie und Pathol. Anatomie. 1908.

Schiedat, Max, Ueber den Untergang maligner Geschwulstmetastasen in der Lunge, Leber und Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Königsberg 1908.

Schmidt, M. B., Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Gust. Fischer, Jena 1903.

Sheeman, zit. nach Sternberg.
Sternberg, Handbuch der Spez. Pathol. Anatomie und Histologie, hgg. v. F. Henke und O. Lubarsch. Bd. 1. S. 1. 1927.
Wätjen und Eilers, Virchows Archiv. Bd. 280. S. 487. 1931.
Zehnder, Virchows Archiv. Bd. 119. S. 261. 1890.

An dieser Stelle möchte ich es nicht versäumen, Herrn Dr. W. Schmidt, Oberarzt am Pathologischen Institut der Universität Tübingen, für seine wertvollen Anregungen und Bemühungen um das Zustandekommen dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Karl Wilhelm Schmoll, wurde am 2. März 1913 in Stuttgart geboren als Sohn des Unterzahlmeisters Karl Schmoll und seiner Ehefrau Anna geb. Norrenberg. Ostern 1933 bestand ich an der Oberrealschule in Tübingen die Reifeprüfung. Im SS. 1933 immatrikulierte ich mich für das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, wo ich am 5. Mai 1934 den I. und am 27. Februar 1936 den II. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung bestand.